

実験的冠不全心に関する研究

— 各種段階の冠動脈狭窄犬における冠循環, 心機能,
心筋代謝に及ぼす心臓交感神経刺激の影響 —

石山直志 東海林哲郎 吉田茂夫

札幌医科大学内科学第2講座 (主任 飯村 攻 教授)

Studies on Experimental Coronary Insufficiency

— Effects of Cardiac Sympathetic Nerve Stimulation on Coronary Circulation,
Cardiac Performance and Myocardial Metabolism in Dogs
with Graded Coronary Constriction —

Naoshi ISHIYAMA, Tetsuro SHOJI and Shigeo YOSHIDA

*Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. O. Imura)*

It is well known that the effort type of angina pectoris is associated with an enhanced sympathoadrenal tone which plays an important role in precipitating anginal attack. Previous studies from our department also revealed that a physiological dose of catecholamines (CA) augments cardiac function, myocardial metabolism and coronary blood flow (CBF) in the normal heart, while it induces ischemia in the heart with moderate or severe coronary constriction.

In order to clarify the role and underlying mechanism of sympathetic nerve activity in precipitating myocardial ischemia, the effect of cardiac sympathetic nerve stimulation (SNSt) on systemic and coronary hemodynamics, cardiac function and myocardial metabolism was investigated in dogs with graded coronary constriction.

Abbreviations:

- CA : catecholamines Ad : adrenaline NA : noradrenaline
SNSt : sympathetic nerve stimulation (左星状神経節電気刺激)
HR : heart rate (心拍数) mSBP : mean systemic blood pressure (平均体血圧)
mCBP : mean coronary blood pressure (平均冠動脈圧) CBF : coronary blood flow (冠血流量)
CVR : coronary vascular resistance (冠血管抵抗)
Max dP/dt : left ventricular isovolumetric pressure development (左室圧一次微分の最大値)
LVEDP : left ventricular end-diastolic pressure (左室拡張終期圧)
MVO₂ : myocardial oxygen consumption (心筋酸素消費量)
ΔL : arterio-coronary sinus difference of lactate (冠動・静脈血乳酸較差)
ΔL/La : myocardial extraction ratio of lactate (心筋乳酸摂取率)
L/Pcs : lactate/pyruvate ratio in coronary sinus blood (冠静脈洞血乳酸・ピルビン酸比)
ΔK : arterio-coronary sinus difference of potassium (冠動・静脈血カリウム較差)
ECG-ST : ST segment deviation from the base line in the standard limb lead (II) in the electrocardiogram
(心電図第II誘導におけるST部分の偏位)
ATP : adenosine triphosphate CP : creatine phosphate
G6P : glucose-6-phosphate F6P : fructose-6-phosphate
FDP : fructose-1, 6-diphosphate DHAP : dihydroxyacetonephosphate
GAP : glyceraldehyde-3-phosphate αGP : α-glycerophosphate
PFK : phosphofructokinase GAP-DH : glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

In 22 anesthetized open chest dogs, the left main coronary artery was cannulated with a Griggs type autoperfusing cannula. CBF was measured with an electromagnetic flow meter, and was reduced to a desired level. The anterior ansa of the left stellate ganglion was isolated, after which a bipolar platinum electrode was applied to it for electrical stimulation (4Hz, 10V, 2 msec duration for 5 minutes).

Dogs were divided into three groups, namely, a non-constricted group (Group O : n=8), a mildly constricted group (Group I : n=5) and a moderately constricted group (Group II : n=9). Hemodynamic and metabolic measurements were taken before and after coronary constriction and following SNSt. At the end of each protocol, a transmural section of the anterior wall of the left ventricle was removed for determination of the amounts of ATP, creatine phosphate (CP), lactate and glycolytic intermediates in the tissue.

The results were as follows:

- 1) Heart rate remained the same throughout all of the experiments.
- 2) Following SNSt, in Group O, remarkable augmentations of left ventricular isovolumetric pressure development (Max dP/dt), CBF and myocardial oxygen consumption (MVO_2) and slight increases in the arterio-coronary sinus difference of lactate (ΔL) and potassium (ΔK) and the myocardial uptake ratio of lactate ($\Delta\text{L}/\text{La}$) were observed without any changes in ECG-ST and the myocardial contents of high energy phosphates and glycolytic products.
- 3) In Group I, SNSt induced marked augmentations of Max dP/dt, CBF and MVO_2 , which were compatible with those in Group O, and slight reductions in ΔL , $\Delta\text{L}/\text{La}$ and ΔK without changes in ECG-ST. Mild reductions in ATP, CP and glycogen and accumulation in lactate were also seen in both epi- and endocardium following SNSt. Considerable accumulations of G6P and F6P indicated distinct inhibition of phosphofructokinase (PFK) in the glycolytic flux in this group.
- 4) Following SNSt in Group II, a significant decline in CBF, no increase in Max dP/dt and MVO_2 , a significant elevation in left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) and remarkable lactate and potassium release from the heart were observed with significant ischemic ECG-ST changes. SNSt also induced extreme reductions in ATP, CP and glycogen and a striking accumulation of lactate in both epi- and endocardium. Significant accumulations in G6P and F6P indicated severe PFK inhibition in the glycolytic flux in this group. Ischemic and anerobic changes were more dominant in endocardium than that in epicardium.

From these findings, it was demonstrated that SNSt augmented cardiac function, myocardial metabolism and CBF in the heart without coronary constriction, and that in moderate coronary constriction, SNSt apparently aggravated myocardial ischemia in accordance with cardiac dysfunction, acceleration of anerobic metabolism, depletion of myocardial contents of high energy phosphates, myocardial accumulation of lactate and ischemic changes in ECG-ST. Thus, our experimental model can be regarded as an appropriate model for effort angina, since moderate coronary constriction itself induced only mild ischemia, whereas subsequent additional cardiac sympathetic nerve stimulation strikingly aggravated myocardial ischemia.

(Received January 20, 1984 and accepted January 30, 1984)

Key words: Sympathetic nerve stimulation, Myocardial ischemia, Cardiac performance, Myocardial metabolism, Coronary-constricted dogs

1 緒 言

労作性狭心症の発作発症に交感神経・副腎髄質系の緊張が重要な役割を果していることは、教室在来の臨床的研究¹⁻⁴⁾からも明らかである。加えて、教室における研究^{5,6)}では各種段階の実験的冠動脈狭窄犬を作成し、その冠動脈内に生理的量の catecholamines(以下 CA)を投与。Adrenaline (Ad) は主に心筋代謝を促進、noradrenaline (NA) は主に心機能を亢進して共に心筋酸素消費量を増大させる。非～軽度冠狭窄犬では CA 投与時に酸素消費量増大と同時に冠血流量増加が生じ、心機能、心筋代謝を促進もしくは改善する。しかし、中等度冠狭窄犬では Ad, NA により同程度の機能、代謝の亢進は生ずるが、これに見合う冠血流量の増加はなく、いずれも心筋虚血を発症せしめ、さらに高度冠狭窄犬では高度の心筋虚血と心不全を招来する、以上の所見を明らかにしてきた。これらの成績は冠不全心に対する CA の作用機序と労作性狭心症のモデル実験としての両面から評価されてきたが、ただ、体外より投与の CA と交感神経系の緊張が、心筋虚血発症に同一の機序で関わりうるか否かの問題を残していた。そこで、著者らは、より合理的な労作性狭心症の動物実験法を確立し加えて心筋虚血発症機序の詳細をいっそう明らかにすべく、生理的条件に近いと考えられる心臓交感神経の電気刺激を行い、各種段階の冠動脈狭窄犬における冠循環、心機能、心筋代謝、心電図への影響を以下に検索した。また、今回の研究では、在来の冠動・静脈血較差からみた虚血部心筋代謝の検討に加え、心筋組織内高エネルギー磷酸化合物と解糖系中間代謝産物の測定を併せ行ない、これと冠循環、心機能、心電図との関係をも同時に検索した。

2 実験方法

体重 8～15 kg の雑種犬 22 頭を用い、教室既報の方法^{5,6)}に従い、pentobarbital sodium 30 mg/kg にて静脈麻酔後気管切開を施行。Harvard 型陽圧人工呼吸器装着下で胸骨縦切開法にて開胸。心膜を開いて心を懸垂(pericardial cradle)し、左冠動脈主幹部を剝離、露出してその下に縫合糸を通す。次いで heparin sodium 5mg/kg の静脈内投与後、右無名動脈より Griggs 型二重管 cannula⁷⁾を左冠動脈主幹部に挿入し、上述の縫合糸にて血管外より結紮、固定し、回路上に冠血流量測定用矩形波電磁流量計 probe (日本光電社製 MF26) を置く左冠動脈自己動脈血灌流回路を作製した。一方、右心耳を経て冠静脈洞に polyethylene

catheter を挿入し、他端を左鎖骨下静脈に繋ぐ冠静脈洞-左鎖骨下静脈灌流回路を設置。さらに、左心室壁より左心室内および大腿動脈より大動脈内に catheter を挿入。左冠動脈灌流回路上の側管部と共に各々を圧 transducer (日本光電社製 MPV-05 型) に接続した。以上から、大動脈圧、左冠動脈圧、左心室内圧とその一次微分曲線、心電図第 II 誘導、並びに冠動脈血流曲線を多用途記録装置(日本光電社製 8-channel RM85)を用いて連続的に同時記録した。

次に、左冠動脈血流量 (CBF) は冠血流曲線を planimeter で計測して、ml/min/100g 左室心筋として算出。また、各圧曲線より平均体血圧 (mSBP: mmHg), 平均冠動脈圧 (mCBP: mmHg), 左室拡張終期圧 (LVEDP: mmHg) および左室圧一次微分の最大値 (Max dP/dt: mmHg/sec) を測定した。さらに、冠動脈拡張期圧を CBF で徐して冠血管抵抗 (CVR: mmHg/ml/min/100g=unit) を算出、また心電図からは心拍数 (HR: beats/min) と第 II 誘導の ST 偏位 (mm) を計測した。

一方、大動脈 catheter 並びに冠静脈洞-左鎖骨下静脈回路の各側管部から、それぞれ動脈血と冠静脈血を同時に採取し、PO₂, PCO₂, pH を血液ガス分析装置 (Denmark Radiometer 社製 BMS-MK 2), 乳酸、ビルビン酸を酵素法、hemoglobin 濃度を cyanmet-hemoglobin 法、血清カリウム値を炎光法それぞれにより測定した。そして、これらの諸値から、心筋酸素消費量 (MVO₂: ml/min/100g), 冠動・静脈血乳酸較差 (ΔL : mM) およびカリウム較差 (ΔK : mEq/l), 心筋乳酸摂取率 ($\Delta L/La$) 並びに冠静脈洞血乳酸・ビルビン酸比 (L/Pcs) を算出した。

他方、左星状神経節電気刺激 (SNS_t) は、左星状神経節前枝を剝離、isolator (日本光電社製 SS-302J) を介して電気刺激装置 (日本光電社製 SEN-3201) に連結する白金双極針を挿入した後、これらを rubber 片にて包み、上述神経節前枝に 4Hz, 10V, 2msec duration の矩形波電気刺激を 5 分間加えた。

次に実験のプロトコールについて述べる。上述の実験動物標本の作製が完了した後約 20 分間放置して、血行動態が安定し、かつ動脈血ガス分析値が正常範囲内にあることを確認した後に実験を開始。まず左冠動脈灌流回路上の狭窄用クリップを用いて、数分間隔、数回の狭窄で CBF を徐々に低下せしめ、CBF 減少率が 24% 以下の軽度冠動脈狭窄群 (n=5) を I 群、25～49% の中等度冠動脈狭窄群 (n=9) を II 群とし、また、冠動脈非狭窄の対照群 (n=8) を O 群とした。いずれも、

心・血行動態, ことに冠循環動態が安定 (5 分以上) したことを確認後 5 分間の SNSt を施行した。なお, 狭窄前, 後および SNSt 開始 5 分後それぞれの時点で記録, 採血を行った。また採血時には, それによる血行動態の変化を避けるべく, 直ちに採血量と同量の輸血を行った。次に SNSt 下の記録と採血の終了後, 左心室前壁の心筋を貫壁性に可及的速やかに切除し, 液化窒素にて冷却した Wollenberger clamp を用いて瞬時に, 圧延, 凍結し, 心筋内層と外層に二分して液化窒素中に保存。後日, 心筋内 ATP, creatine phosphate (CP), glycogen, 解糖系中間代謝産物をいずれも酵素法⁹⁾により測定した。以上の大要を Fig. 1 に示す。

本研究における各測定値は平均値±標準誤差で示し, 推計学的検定は Student's *t* test を用い, 有意差水準は $P < 0.05$ とした。また, 本論文に用いた省略語を一括して脚註に表示した。

3 成 績

まず, Table 1, Table 2 に, O, I, II 各群の狭窄前, 後, SNSt 時の全身および冠循環, 心機能, 心筋代謝の諸指標並びに心電図 ST の実測値を, また Table 3 には SNSt によるそれら諸量の変化値を一覧にして示す。

3.1 実験的冠動脈狭窄犬の血行動態, 冠循環, 心機能に及ぼす心臓交感神経刺激の影響

3.1.1 心拍数 (HR) と平均体血圧 (mSBP): HR は全実験経過を通じて 3 群とも明らかな変化を示さなかった。mSBP は O 群で SNSt 時やや上昇, I 群は狭窄でやや低下, SNSt でやや上昇したがいずれも有意ではない。これに対し, II 群では狭窄により有意 ($P < 0.05$) に低下し, 他の 2 群と異なり SNSt で更に低下した。

3.1.2 冠血流量 (CBF), 平均冠動脈圧 (mCBP) および冠血管抵抗 (CVR): まず, 冠動脈狭窄による CBF の変化は I 群が 81.8 ± 13.3 から 69.0 ± 10.4 ml/

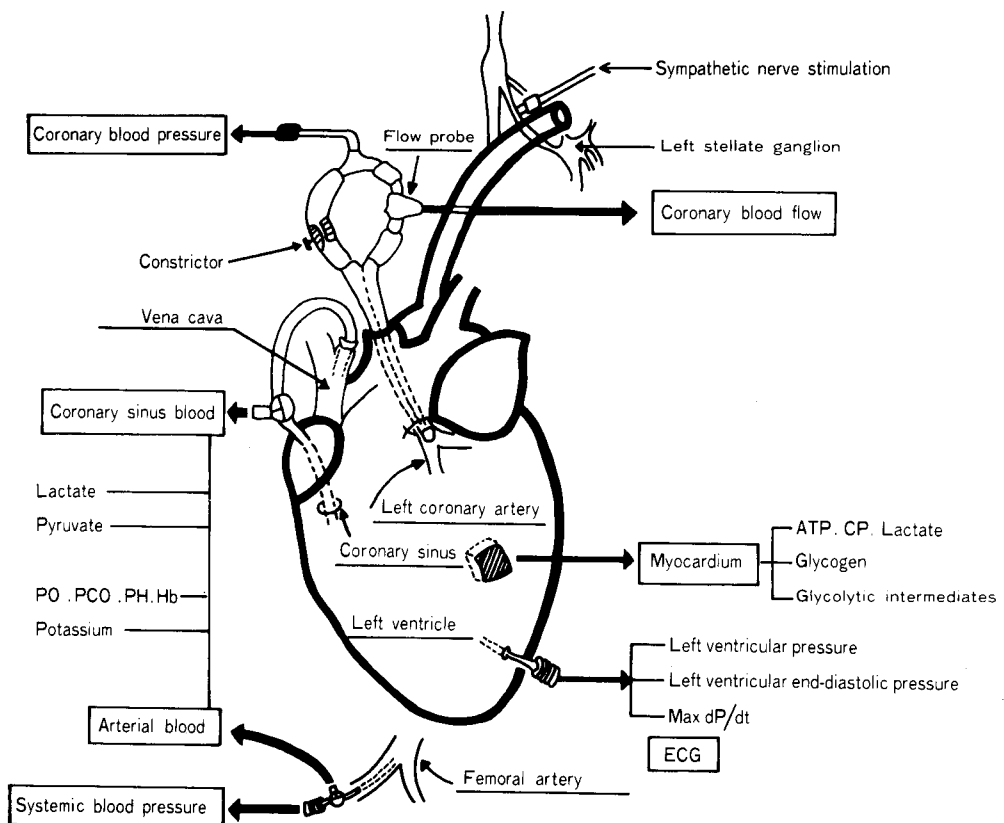


Fig. 1 Schematic representation of the experimental preparation.

Table 1 Effect of sympathetic nerve stimulation on systemic and coronary hemodynamics and cardiac function in dogs with coronary constriction.

Group	n	Period	HR	mSBP	mCBP	CBF	CVR	Max dP/dt	LVEDP
			beats/min	mmHg	mmHg	ml/min/100 g	units	mmHg/sec	mmHg
0	8	Before	158±5	92±7	67±5	67.9±5.5	0.93±0.08	4589±730	4.2±1.0
		SNSt	158±5	97±5	71±4	81.4±6.2	0.79±0.05	6204±1024	4.0±1.0
I	5	Before	157±6	101±7	74±5	81.8±13.3	1.03±0.31	5084±668	3.5±0.8
		Constriction	159±5	94±7	60±7	69.0±10.4	0.94±0.33	4655±618	4.1±0.8
		SNSt	161±7	103±11	63±11	80.7±8.1	0.73±0.23	6569±1222	3.5±0.8
II	9	Before	148±5	82±5	59±4	74.0±4.7	0.73±0.05	4363±566	4.1±0.7
		Constriction	145±5	62±3*	32±2*	45.8±3.7*	0.60±0.05	3592±439	5.0±0.7
		SNSt	148±6	57±4	28±3	36.5±4.0	0.63±0.06	3811±611	7.9±1.6

Group 0: dogs without coronary constriction, Group I: dogs with coronary blood flow (CBF) reduction of less than 25%, Group II: those with CBF reduction between 25 and 49%, Before: before constriction, Constriction: after coronary constriction, SNSt: 5 minutes of sympathetic nerve stimulation, HR: heart rate, mSBP: mean systemic blood pressure, mCBP: mean coronary blood pressure, CBF: coronary blood flow, CVR: coronary vascular resistance, Max dP/dt: left ventricular isovolumetric pressure development and LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure.

Values are shown as mean ± SEM.

*: $P < 0.05$ vs Before period.

Table 2 Effect of sympathetic nerve stimulation on myocardial metabolism and ECG-ST in dogs with coronary constriction.

Group	n	Period	MVO ₂	ΔL	ΔL/La	L/Pcs	ΔK	ECG-ST
			ml/min/100 g	mM			mEq/l	mm
0	8	Before	8.6±0.7	1.42±0.17	0.31±0.04	23.5±3.7	0.10±0.08	-1.6±0.5
		SNSt	10.6±1.0	1.72±0.21	0.39±0.04	21.3±2.8	0.26±0.08	-2.0±0.5
I	5	Before	9.1±1.3	1.43±0.12	0.40±0.08	16.7±3.9	0.16±0.20	-0.9±0.3
		Constriction	7.7±1.3	1.55±0.03	0.40±0.06	19.4±4.1	0.20±0.15	-1.0±0.3
		SNSt	10.1±1.1	1.21±0.18	0.33±0.10	23.4±5.3	0.14±0.07	-1.2±0.3
II	9	Before	8.3±0.6	1.18±0.15	0.20±0.03	24.1±2.9	0.19±0.11	-0.6±0.1
		Constriction	6.0±0.4*	1.11±0.29	0.14±0.05	30.1±2.8	0.02±0.08	-1.4±0.2*
		SNSt	5.8±0.7	-0.12±0.46*	-0.03±0.06	41.6±7.6	-0.64±0.40	1.2±2.1

MVO₂: myocardial oxygen consumption, ΔL: arterio-coronary sinus difference of lactate, ΔL/La: myocardial extraction ratio of lactate, L/Pcs: the ratio of lactate to pyruvate in coronary sinus blood, ΔK: arterio-coronary sinus difference of potassium, ECG-ST: ST segment deviation in the standard limb lead (II) of the electrocardiogram.

*: $P < 0.05$ vs Before period.

※: $P < 0.05$ vs Constriction period.

min/100g, 平均CBF減少率14.6±3.3%, II群は74.0±4.7から45.8±3.7 ml/min/100g, 減少率38.2±2.7%で, II群の狭窄後CBF値は他の2群より有意な低値となる. 次にSNStによるCBFの変化は, O群, I群ともやや増加し, 両群間の増加量には差をみ

なかった. 一方, II群ではSNStによりCBFは逆に減少し, 他の2群とは明らかに態度を異にした. そしてSNSt後のCBF値は他の2群に比し有意(共に $p < 0.01$)な低値を示し, その差は狭窄後いっそう増大した (Fig. 2).

Table 3 Changes in systemic and coronary hemodynamics, myocardial metabolism, and ECG-ST segment deviation following sympathetic nerve stimulation in dogs with coronary constriction. Abbreviations as shown in Table 1 and 2.

Group	n	Δ HR	Δ mSBP	Δ mCBP	Δ CBF	Δ CVR	Δ Max dP/dt	Δ LVEDP
		beats/min	mmHg	mmHg	ml/min/100 g	units	mmHg/sec	mmHg
0	8	0 \pm 2	4 \pm 4	4 \pm 3	13.5 \pm 2.3	-0.13 \pm 0.04	1615 \pm 402	-0.3 \pm 0.4
I	5	2 \pm 2	8 \pm 5	2 \pm 4	11.7 \pm 2.8	-0.21 \pm 0.11	1914 \pm 660	-0.5 \pm 0.2
II	9	3 \pm 2	-6 \pm 4	-4 \pm 2*	-9.2 \pm 5.7**	0.02 \pm 0.06	219 \pm 431*	2.9 \pm 1.9

Group	n	Δ MVO ₂	Δ (Δ L)	Δ (Δ L/La)	Δ (L/Pcs)	Δ (Δ K)	Δ ECG-ST
		ml/min/100 g	mM			mEq/l	mm
0	8	1.6 \pm 0.5	0.47 \pm 0.08	0.07 \pm 0.02	-2.2 \pm 4.0	0.09 \pm 0.1	-0.4 \pm 0.3
I	5	2.5 \pm 0.2	-0.34 \pm 0.19**	-0.07 \pm 0.06*	4.0 \pm 4.5	-0.06 \pm 0.09	0.1 \pm 0.3
II	9	-0.2 \pm 0.7*	-1.48 \pm 0.52**	-0.21 \pm 0.07**	12.9 \pm 7.2	-0.87 \pm 0.38*	2.6 \pm 2.1

* : P<0.05 vs Group 0.

** : P<0.01 vs Group 0.

☆ : P<0.05 vs Group I.

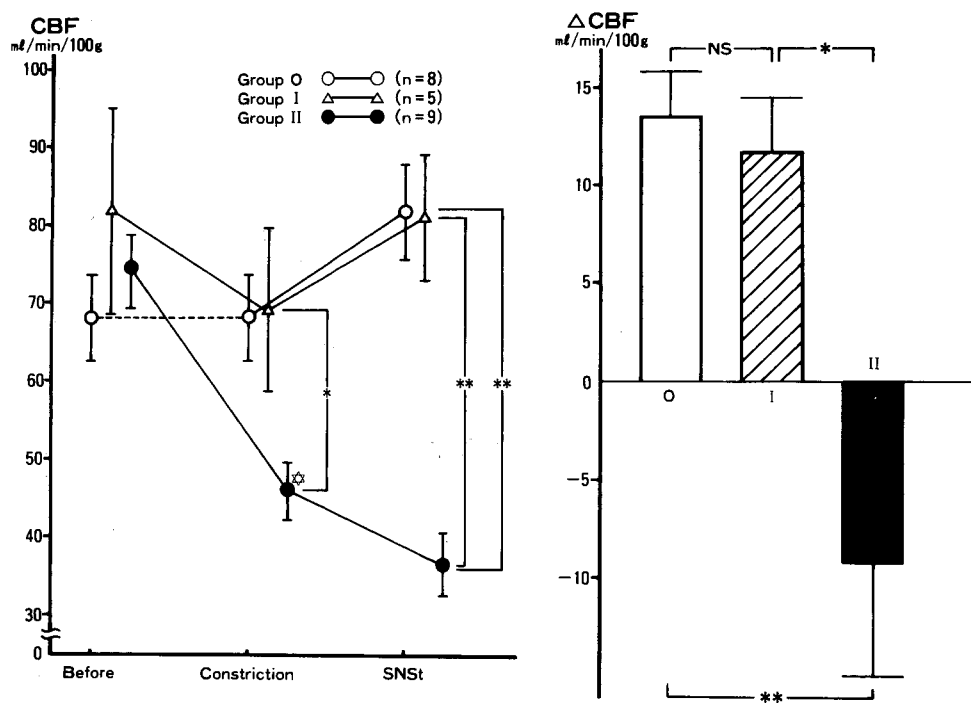


Fig. 2 Effect of sympathetic nerve stimulation (SNSt) on coronary blood flow (CBF) in dogs with coronary constriction. Each point (left-hand panel) represents mean \pm SEM., and each bar (right-hand panel) shows the changes (mean \pm SEM.) in CBF resulting from SNSt. Abbreviations as shown in Table 1.

* : P<0.05, ** : P<0.01, ☆ : P<0.05 vs the values before constriction.

mCBP は O 群で SNSt 時若干の上昇, I 群は狭窄で低下, SNSt で上昇の傾向を示した。これに反し, II 群では狭窄により有意 ($p<0.05$) に低下, SNSt でさらに低下した。

CVR は O 群が SNSt で低下, I 群は狭窄により低下, SNSt でさらに低下した。一方, II 群は狭窄後低下し, SNSt では不変で他群にみるときに低下は認められなかった。

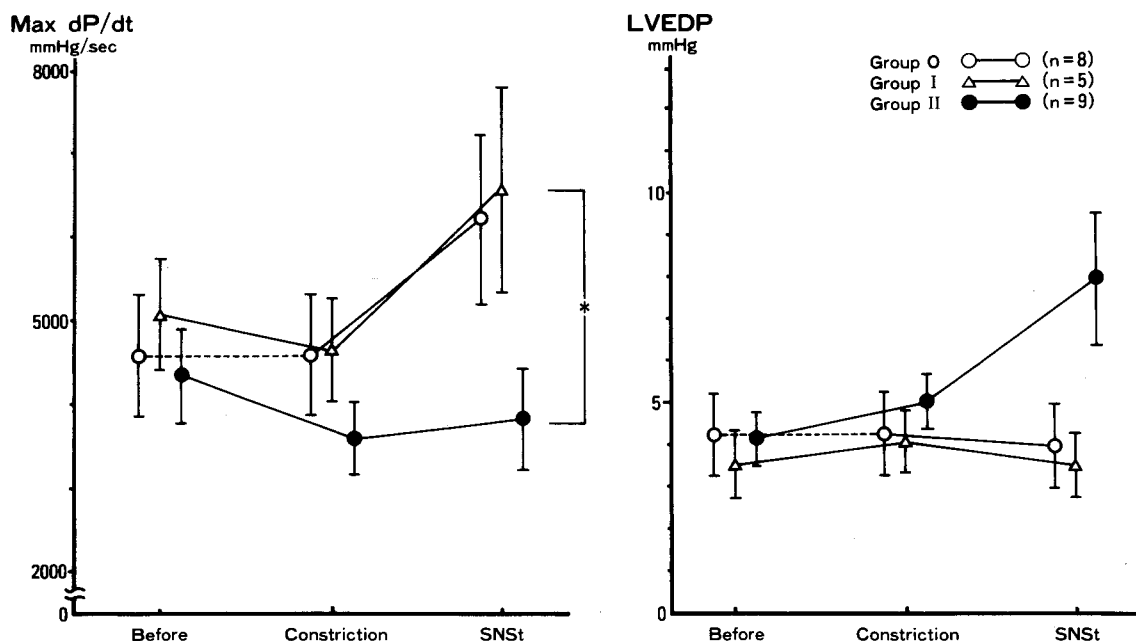


Fig. 3 Effect of sympathetic nerve stimulation on isovolumetric pressure development of left ventricle (Max dP/dt) and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) in dogs with coronary constriction. Abbreviations as shown in Table 1 and symbols as shown in Fig. 2.

3.1.3 左心機能：Max dP/dt は、Fig. 3, Table 3 に示すごとく、O 群は SNSt で 1615 ± 402 mmHg/sec の著しい上昇を呈し、I 群も狭窄時には軽度の低下をみるが SNSt で 1914 ± 660 mmHg/sec の増加を示した。これに対し、II 群は狭窄後低下し、SNSt による増加は 219 ± 431 mmHg/sec にとどまり、前 2 者の著しい増加とは明らか（共に $p < 0.05$ ）に相違した。

LVEDP は、Fig. 3 右のごとく、O 群は SNSt で低下、I 群は狭窄でやや上昇し SNSt で O 群同様に低下した。他方、II 群は狭窄により軽度上昇し、SNSt でこの上昇はさらに著しくなり、上昇後の値は他の 2 群より高い傾向（ $p < 0.1$ ）を示した。

3.2 冠動・静脈血よりみた実験的冠動脈狭窄犬の心筋代謝に及ぼす心臓交感神経刺激の影響

3.2.1 心筋酸素消費量 (MVO_2)： MVO_2 (Fig. 4) は O 群で SNSt 時増加、I 群は狭窄で低下、SNSt で O 群にまさる増加を示すが、いずれも推計学的に有意というものではなかった。一方、II 群は狭窄により有意（ $p < 0.05$ ）に低下し、SNSt 時の増加は認められず、この変化 (Table 3) は I 群（ $p < 0.05$ ）と、また SNSt 時の値は前 2 者と有意差（O 群と $p < 0.01$, I 群と $p < 0.05$ ）をみた。

3.2.2 冠動・静脈血乳酸較差 (ΔL) と冠動・静脈血

カリウム較差 (ΔK)：Fig. 5 左に ΔL 、右に ΔK の変化を示す。O 群、I 群では全経過を通じて ΔL はプラス値、すなわち心筋への乳酸摂取を保つ。これに反し、II 群は狭窄では明らかな影響を受けないが、SNSt で有意（ $p < 0.05$ ）に低下してマイナス値となり、心筋の乳酸産生を示し、嫌気性代謝への移行をうかがわせた。なお、SNSt による変化 (Table 3) は II 群のみならず I 群でも O 群に比べ有意（ $p < 0.05$ ）の低下を示した。また、 $\Delta L/La$ は O 群では SNSt 時やや上昇、I 群は狭窄で不変、SNSt でやや低下し、O 群における動きとは明らか（ $p < 0.05$ ）な相違を示した。II 群は狭窄により軽度の低下をみ、SNSt 時減少してマイナス値を呈し、心筋の著しい乳酸産生を示唆した。L/Pcs は O 群で SNSt 時やや低下、I 群は狭窄でやや上昇、SNSt で僅かな増加。II 群では狭窄により増加した L/Pcs が SNSt で更に高値となったが、推計学的な有意差はみられなかった。

ΔK は ΔL と類似の動態を示し、O および I 群では経過中プラス値を示すが、II 群は狭窄に伴い明らかに低下し、SNSt で -0.64 ± 0.40 mEq/l となり心筋からのカリウム遊出が認められた。

3.3 実験的冠動脈狭窄犬の心電図 ST に及ぼす心臓交感神経刺激の影響

O 群と I 群では前者の SNSt、後者の狭窄と SNSt いずれ

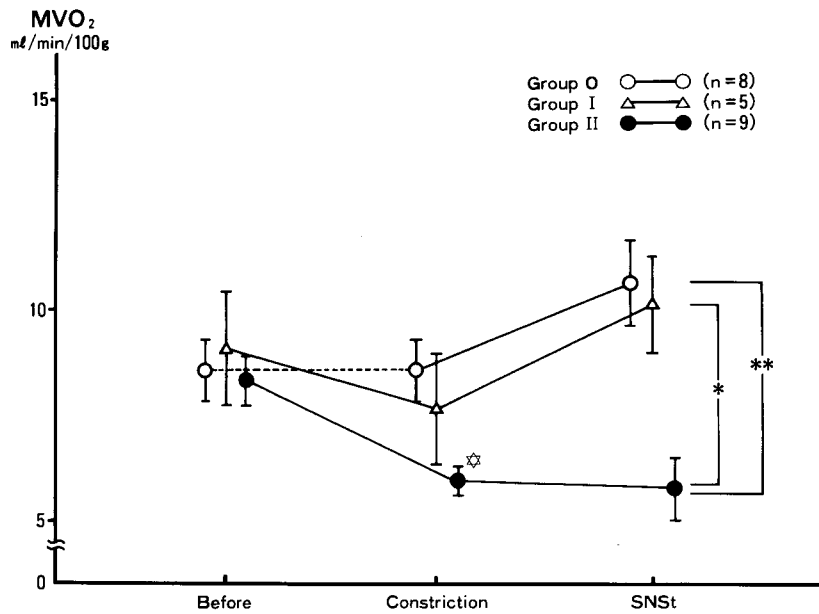


Fig. 4 Effect of sympathetic nerve stimulation on myocardial oxygen consumption (MVO_2) in dogs with coronary constriction. Abbreviations as shown in Table 1 and symbols as shown in Fig. 2.

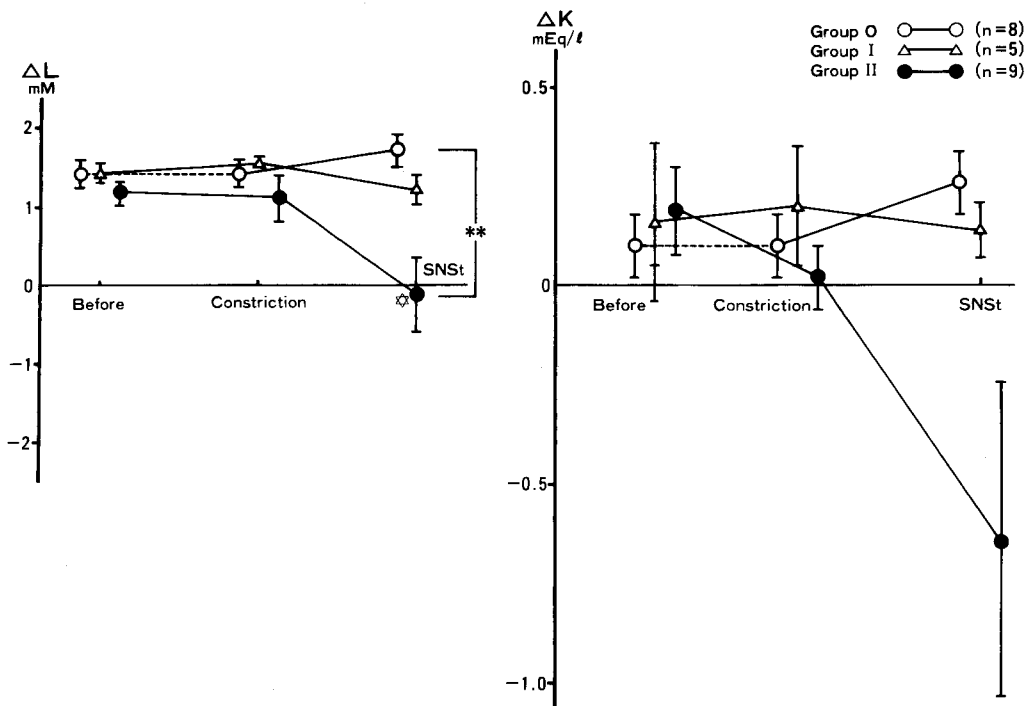


Fig. 5 Effect of sympathetic nerve stimulation on the arterio-corinary sinus difference of lactate (ΔL) and potassium (ΔK) in dogs with coronary constriction. Abbreviations as shown in Table 1 and symbols as shown in Fig. 2.

☆ : $P < 0.05$ vs Constriction period.

ECG-ST

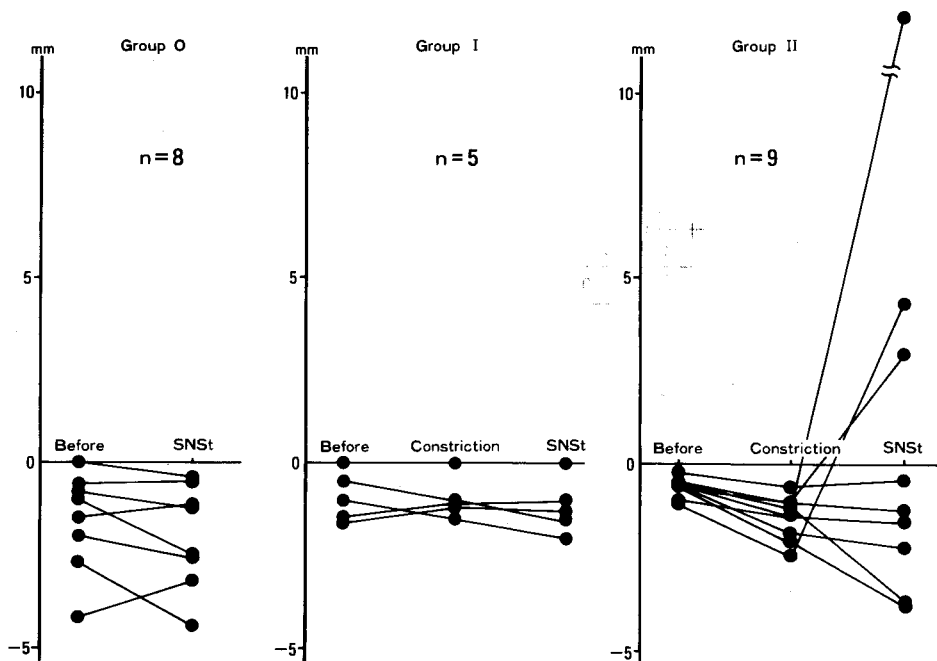


Fig. 6 Effect of sympathetic nerve stimulation on the ECG-ST of the standard limb lead (II) of the electrocardiogram in dogs with coronary constriction.

れにおいても心電図 ST に明らかな変化はみられなかった。一方、II 群は狭窄自体で -0.6 ± 0.1 から -1.4 ± 0.2 mm へ明らか ($p < 0.05$) に低下し、SNSt では 9 例中 2 例がより深い ST の低下、3 例がより高度の虚血を示す心筋梗塞様の ST 上昇を呈した。

3・4 実験的冠動脈狭窄犬における心臓交感神経刺激時の心筋内高エネルギー磷酸化合物、乳酸、glycogen および解糖系中間代謝産物の含量

Table 4 に、O、I、II 各群の SNSt 実施例 [SNSt (+)] と非実施例 [SNSt (-)] の高エネルギー磷酸化合物、乳酸、glycogen および解糖系中間代謝産物の心筋含量を、心内膜下層 (内層) と心外膜下層 (外層) に分けて示す。

3・4・1 高エネルギー磷酸化合物：まず ATP 含量 (Fig. 7 上段) について述べる。SNSt (-) では O 群が内層 $24.6 \pm 0.5 \mu\text{moles/g dw}$ 、外層 $24.9 \pm 1.0 \mu\text{moles/g dw}$ 、II 群は内層 $23.9 \pm 0.5 \mu\text{moles/g dw}$ 、外層 $24.0 \pm 1.1 \mu\text{moles/g dw}$ と共に内・外層間に差はなく、かつ内・外層いずれも O 群と II 群間に有意差はなかった。一方、SNSt (+) は、O 群の内層が $24.4 \pm 0.7 \mu\text{moles/g dw}$ 、外層が $24.0 \pm 1.1 \mu\text{moles/g dw}$ で SNSt (-) と有意差をみなかった。しかし、狭窄群の内層

は、I 群が 20.0 ± 1.5 、II 群は $14.5 \pm 1.1 \mu\text{moles/g dw}$ といずれも O 群に較べて有意 (共に $p < 0.01$) な低値となり、I 群より II 群でその低下が著しい。また、II 群の SNSt (+) の心筋 ATP 含量は SNSt (-) のそれより有意 ($p < 0.05$) に低く、心筋内層の ATP 含量は狭窄のみでは低下せず、これに SNSt が加わって明らかな低下となることが示唆された。次に外層では、I 群、II 群共に SNSt で心筋 ATP 含量は低下し、前者は O 群と有意差 ($p < 0.05$) を示すが、後者に推計学的な有意差は認めなかった。

次に CP 含量 (Fig. 7 下段) は SNSt (-) で O 群の心筋内・外層間に差をみず、O 群と II 群の内層間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。一方、SNSt (+) では内・外層いずれも、I 群、II 群で狭窄程度に応じて低下し、ことに II 群は内・外層共に O 群に比し有意 ($p < 0.05$) な減少を示した。また、II 群では SNSt (+) の CP 含量が SNSt (-) のそれに比し低値で、ことに内層のその差は有意 ($p < 0.05$) であった。

3・4・2 乳酸と glycogen； Fig. 8 上段に乳酸含量、下段に glycogen 含量を示す。

まず心筋乳酸含量は、O 群 SNSt (-) の内層が $10.2 \pm 1.2 \mu\text{moles/g dw}$ 、外層は $9.2 \pm 1.0 \mu\text{moles/g dw}$ で

Table 4 Myocardial contents of high energy phosphates and glycolytic intermediates following sympathetic nerve stimulation in dogs with coronary constriction.

	Group	SNSt	n	ATP	CP	Glycogen	G6P	F6P
Endocardium	0	(-)	13	24.6±0.5	30.7±2.9	216.8±17.2	461.2± 69.9	108.5± 10.5
		(+)	8	24.6±0.7	37.4±4.7	208.4±19.3	619.1±118.3	119.3± 24.6
	I	(+)	5	20.0±1.5*	23.7±7.7	165.4±17.1	1156.6±312.3	186.6± 36.9
	II	(-)	5	23.9±0.5	17.7±3.5	165.5±10.8	756.1± 46.6	176.3± 24.0
		(+)	9	14.5±1.1‡	4.4±3.0‡	158.8± 4.7	1437.0±604.5	313.7±102.7
Epicardium	0	(-)	13	24.9±1.0	30.8±2.7	197.1±18.1	460.8± 63.4	95.1± 10.8
		(+)	8	24.4±1.8	40.5±5.3	183.7±12.9	573.1±100.7	107.6± 19.5
	I	(+)	5	18.5±1.5*	23.2±8.3	150.4±13.1	916.7±136.7	151.7± 36.2
	II	(-)	5	24.0±1.1	24.3±4.1	168.2± 9.9	786.8±129.5	172.7± 22.2
		(+)	9	20.4±1.4	10.4±4.6*	132.7± 8.8‡	1075.5±272.0	163.3± 29.6
	Group	SNSt	n	FDP	DHAP	GAP	Lactate	αGP
Endocardium	0	(-)	13	412.1± 64.4	158.9±23.9	36.1± 5.5	10.2±1.2	1330.6± 228.3
		(+)	8	357.7± 48.9	158.4±22.6	39.8±10.9	8.8±1.2	1727.3± 365.2
	I	(+)	5	640.8±152.8*	226.6±37.0*	30.9±12.7	17.1±7.2	2008.5±1237.3
	II	(-)	5	317.1± 67.6	229.2±29.9	71.1±23.5	21.2±5.0	2605.5± 932.5
		(+)	9	700.2±147.8‡	457.0±52.6‡	58.4±13.3	56.5±9.8‡	6553.4±1400.4*
Epicardium	0	(-)	13	457.1± 39.3	184.0±19.7	37.2± 4.6	9.2±1.0	1264.9± 239.3
		(+)	8	374.0± 50.3	154.0±15.1	27.2± 4.3	8.8±1.3	1522.6± 179.6
	I	(+)	5	556.0±103.7	270.3±32.4*	24.5±10.7	11.7±3.7	1252.0± 634.6
	II	(-)	5	425.7± 99.8	247.1±65.1	82.3±25.7	13.5±2.6	1838.5± 585.2
		(+)	9	530.2±109.4	249.1±26.0*	87.4±17.1‡	28.6±6.1*	3822.4±1141.4*

ATP: adenosine triphosphate, CP: creatine phosphate, G6P: glucose-6-phosphate, F6P: fructose-6-phosphate, FDP: fructose-1,6-diphosphate, DHAP: dihydroxyacetonephosphate, GAP: glyceraldehyde-3-phosphate and αGP: α-glycerophosphate.

+ : P<0.05 vs non-SNSt in each group.

‡ : P<0.05 vs Group 0 with SNSt.

* : P<0.05 vs Group I with SNSt.

両者間に差はなく、SNSt(-)のO群とII群間では、内層はII群が有意(p<0.05)に高く、外層もII群がやや高いが有意な差ではなかった。次にSNSt(+)についてみると、O群のSNSt(+)はSNSt(-)と変りなく、I群はO群SNSt(+)よりやや増加したが有意ではなく、II群は内・外層いずれもO群に比して明らか(p<0.05)な高値を示し、特に内層の増加は顕著でI群に比しても有意(p<0.05)な上昇となった。また、II群の内層ではSNSt(+)がSNSt(-)に比し有意(p<0.01)な乳酸蓄積の増大を示した。この群では外層についても同様の傾向(p<0.1)がうかがわれた。

心筋 glycogen 含量は、SNSt(-)ではO群の内・外層よりII群のそれぞれが低値で、ことに内層の差は推計

学的に低値の傾向(p<0.1)となった。SNSt(+)の glycogen 含量は、O群ではSNSt(-)と差がなく、O群SNSt(+)に比しI, II群SNSt(+)の平均値はいずれも低く、II群の内層で低値の傾向(p<0.1)、外層で有意(p<0.05)な低値となった。また、II群の外層ではSNSt(+)がSNSt(-)より明らか(p<0.05)な低下を示した。

3.4.3 解糖系中間代謝産物: Fig. 9 に、SNSt(+)のO, I, II群およびSNSt(-)のII群の計4群について、心筋内の、glycogenより始まり glucose-6-phosphate (G6P), fructose-6-phosphate (F6P), fructose-1,6-diphosphate (FDP), dihydroxyacetonephosphate (DHAP), glyceraldehyde-3-phosphate

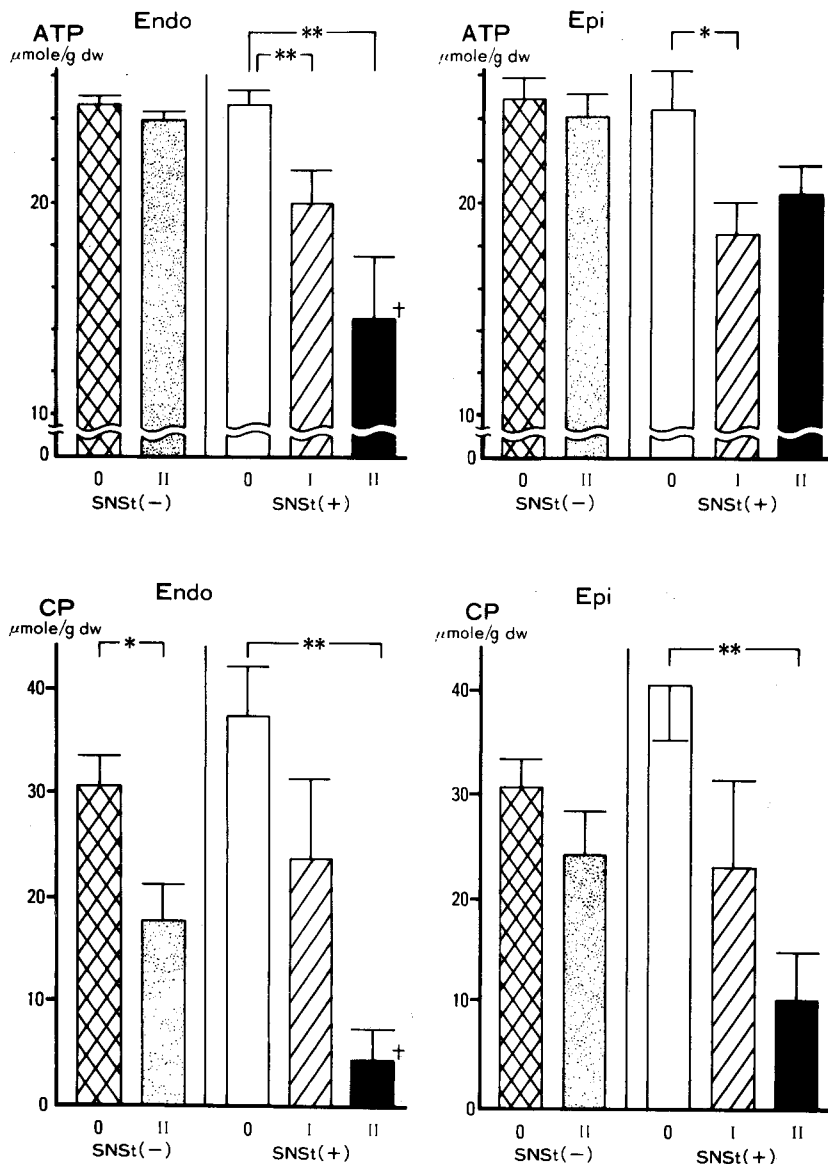


Fig. 7 Myocardial contents of ATP (upper panel) and creatine phosphate (CP : lower panel) following sympathetic nerve stimulation in dogs with and without coronary constriction. On the left are the contents in the endocardium (Endo) and on the right those in the epicardium (Epi). In each panel, 0, I and II indicate Group 0, I and II, respectively. SNSSt (-) and SNSSt (+) indicate without and following SNSSt, respectively. Symbols as shown in Fig. 2.

† : $P < 0.05$ vs Group II without SNSSt.

(GAP) を経て乳酸に至る一連の解糖系中間代謝産物の含量を、O 群 SNSSt(-) を基準とした百分率で表す cross-over-plots 法⁹⁾を用いて示した。図の上段が内層、下段が外層である。まず内層についてみると、O 群 SNSSt(+)

では glycogen がほぼ基線 (100%) 上にあり、G6P への過程で若干の増加、次いで FDP への過程で右下がりとなり基線と交叉し、その後基線とは GAP との間で右上がり交叉を示し、乳酸への過程で再度交叉する。つ

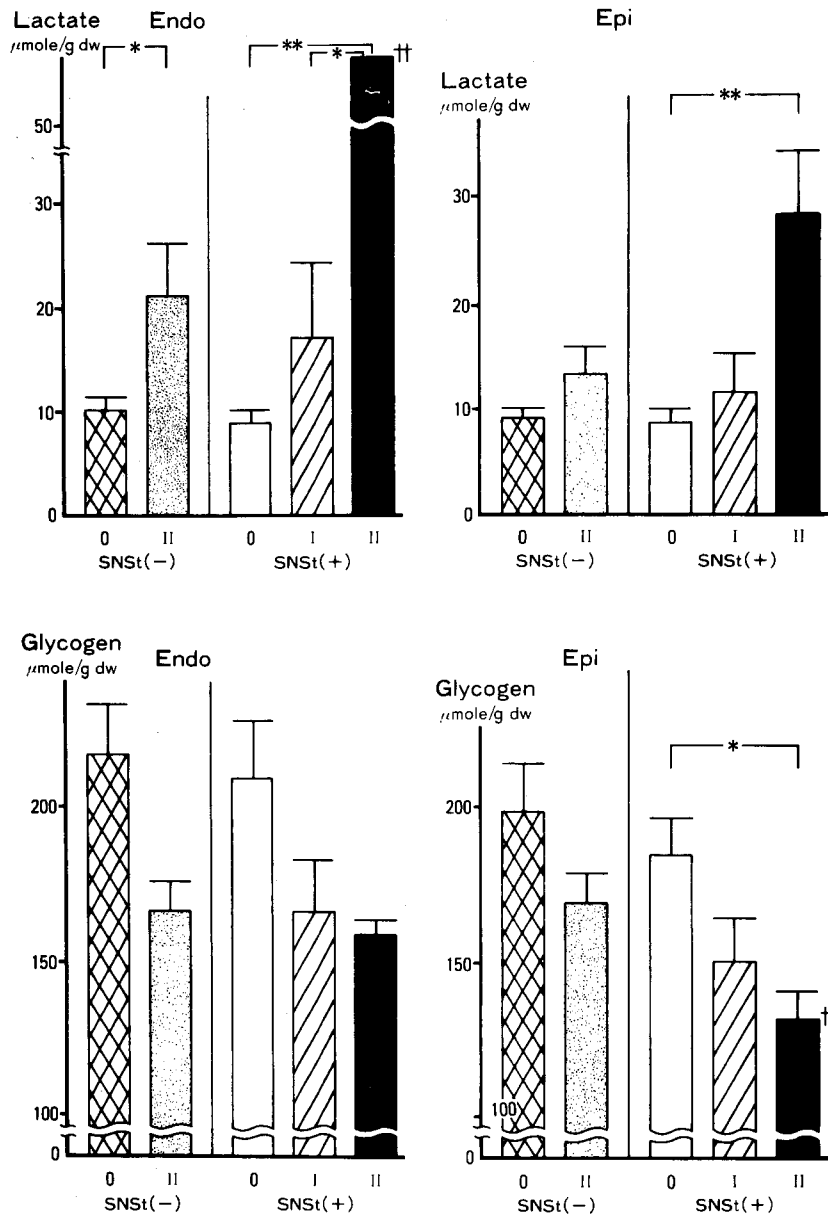


Fig. 8 Myocardial contents of lactate (upper panel) and glycogen (lower panel) following sympathetic nerve stimulation in dogs with and without coronary constriction. Abbreviations as shown in Fig. 7 and symbols as shown in Fig. 2.

†: $P < 0.05$ vs Group II without SNSSt. ‡: $P < 0.01$ vs Group II without SNSSt.

まり、この群では glycogenolysis の促進はみられず、phosphofructokinase (PFK) の段階における極く軽度の抑制が示唆される。一方 I 群 SNSSt(+)では、glycogen がやや減少し、G6P が増加、G6P、F6P の蓄積、FDP の

相対的低下、GAP でさらに低下し乳酸の蓄積となる。以上より、I 群の内層では心筋 glycogen は明らかに利用され、中間代謝産物の蓄積、ことに G6P、F6P のそれらが著しく、PFK 段階での抑制が強いことをうかがわ

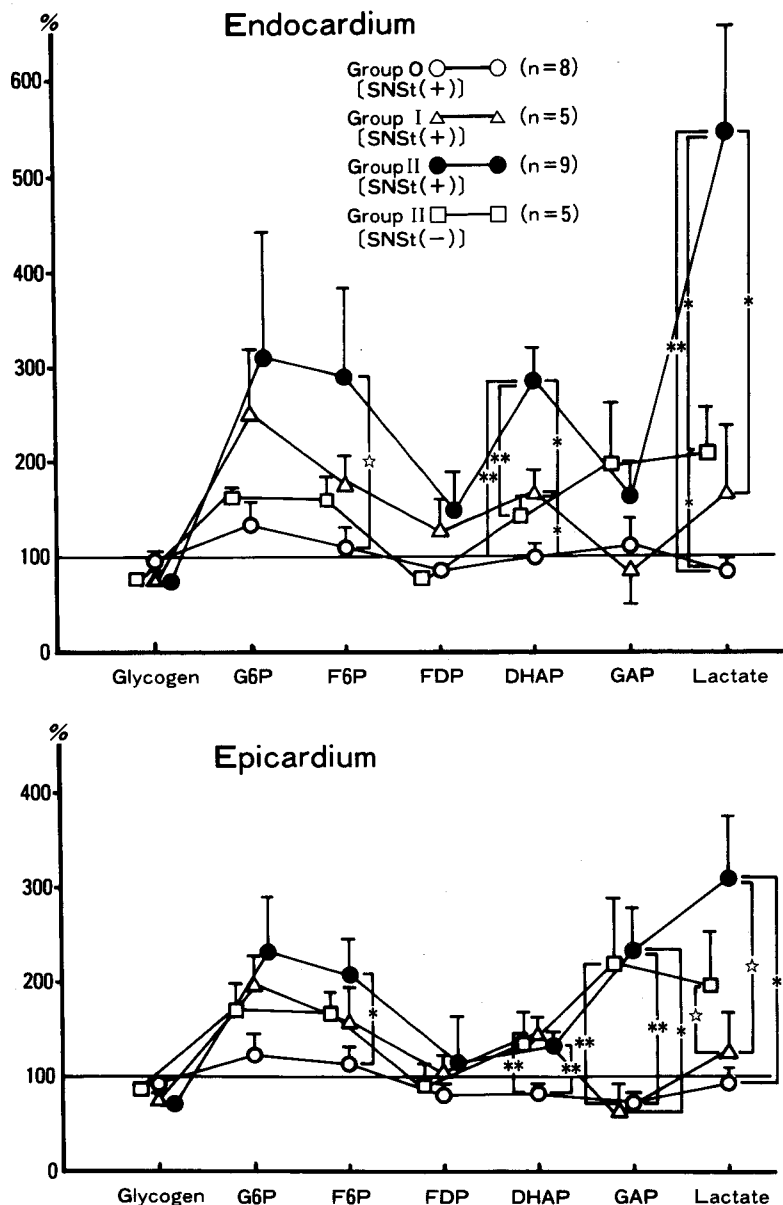


Fig. 9 Myocardial contents of glycolytic intermediates in the endocardium (top) and the epicardium (bottom) before and after sympathetic nerve stimulation in dogs with and without coronary constriction. These values are given as percents of the normal control levels. Abbreviations as shown in Table 4 and symbols as shown in Fig. 2.

☆: $P < 0.1$

せた。次に II 群 SNSst(+)では、I 群同様に glycogen が減少し G6P が著増、G6P、F6P で I 群よりもさらに高い第 1 の峰を形成し、FDP は相対的に低下、DHAP が上昇して GAP は減少し、乳酸が著しい増加を示す。

この乳酸の増加は O 群、I 群のいずれに比しても有意(各々 $p < 0.01$, $p < 0.05$)に大であった。つまり、この群では嫌気性解糖の明らかな亢進をみるが、乳酸蓄積も顕著で解糖系全体としては PFK 段階における強い抑制が推

測された。他方、II群のSNSt(-)では、glycogenの低下、G6PとF6Pの軽度上昇、FDPの低下、DHAPの上昇とGAP、乳酸の蓄積を認めた。本群ではPFK段階での抑制と、全体としてII群SNSt(+)類似の所見をみるが、その程度は軽度で乳酸の蓄積はSNSt(+)より有意($P < 0.05$)に低かった。

次に、外層について、O群は内層と同様に特記すべき変動はなく、I群も内層と酷似の動態を示した。SNSt(+)のII群はglycogenが低下し、G6Pが上昇、G6PとF6Pで第1の峰をなし、F6PはO群のそれに比較して有意($p < 0.05$)に高い。続いてFDPは相対的に低下し、DHAPおよびGAPの蓄積を認め、前者はO群に、また後者はO、Iの両群に比して有意($p < 0.01$)な高値となった。乳酸蓄積も同様に顕著であった。II群のSNSt(-)はSNSt(+)と類似の変化となるが、glycogenの低下並びにG6P、F6P、乳酸蓄積の程度はいずれもSNSt(+)のそれらより軽度であった。

最後に内・外層を対比すると、SNSt(+)ではO群が内・外層間に明らかな差違をみず、I群ではG6P、F6P、乳酸の蓄積が内層で強い傾向を示した。II群ではI群の差違がさらに増強され、内層に著しいG6P、F6P、乳酸の蓄積を認めた。

4 考 察

虚血性心疾患とりわけ労作性狭心症の発作発症には交感神経・副腎髄質系の緊張亢進が重要な役割を果たすと考えられる¹⁻⁴⁾。そこで、教室ではこの機序を解明すべく、各種段階の冠動脈狭窄犬を用い、その冠動脈内に生理的量のCAを投与し、冠不全心におけるCA作動時の心筋虚血発症機転を検索し続けてきた。その結果は幾つかの新知見を提示^{5,6,10)}するところとなったが、以上の検索で残された問題は、投与CAの効果と体内性つまり交感神経由来のNAとの作用機転が同一であるか否かということである。事実、交感神経受容体は神経末端と極めて密接しており¹¹⁾、内因性NA作動時のそれと同程度の効果を発揮するためのNA投与量は意外に多い¹²⁾ことが明らかにされてきた。しかも心臓は他臓器に比しことさら交感神経分布が豊富ゆえ、内・外因性NA作動の差はいっそう顕著なものとなりえよう。そこで今回著者らは、より生理的に近い条件下で労作性狭心症発作発症の機転を検索すべく、種々の段階の冠動脈狭窄犬を用いて、左星状神経節電気刺激(SNSt)による心臓交感神経刺激時の心筋虚血発症機転を冠循環、心機能、心筋代謝並びに心電図の面から検討を加えた。

4・1 左星状神経節電気刺激法の検討

Mizeres^{13,14)}、Norris and Randall¹⁵⁾らによれば、犬の心臓に分布する自律神経は心臓に到達する前にいわゆるvagosympathetic trunkを形成し、これから心臓へ向かう各分枝も多くは交感・副交感神経が混在するが、左右の星状神経節前、後枝は機能的に副交感神経の成分を含まず、いわば純粹の心臓交感神経であるとされる。さらに、右星状神経節前枝刺激は主に心拍数を増加し、左のそれは心拍数に影響なく心収縮力を著しく増すこと¹⁶⁾が知られている。事実、SNSt下の局所冠静脈血中NA濃度を測定した著者らの成績¹⁷⁾でも、右星状神経節前枝は右室と左室前壁の一部、左星状神経節のそれは左室側壁と左室前壁および右室の一部を支配することが明示された。また、本研究に用いた実験動物は、左冠動脈主幹部の狭窄、つまりは左心室のglobal ischemiaで、測定諸量も左心機能と左室全体の心筋代謝を反映するものである^{5,6)}。従って、左室全体を支配する左星状神経節前枝の刺激法は本研究の目的に充分沿うものと考え、これを採用した。

次にSNStの刺激条件について、Yamaguchi *et al.*¹⁸⁾は犬心における刺激試験で、10 HzがMax dP/dt、冠静脈血流量、冠動・静脈血NA濃度較差の最大反応を生じ、Levy and Blattberg¹⁹⁾は8 Hz、10 V、1 msec pulseの矩形波によるSNStでは体血圧、心臓からのNA遊離が2分以内に最大となり、以後漸減傾向を示すが、2~4 HzのSNStではこのような漸減はなく、5~10分後も恒常状態を保ちたと述べる。以上のごとき諸説と、既報のCA投与実験における心・循環動態の変化量^{5,6)}と極力適合しうる刺激量を考え、著者らは本実験に4 Hz、10 V、2 msec durationの刺激条件を設定した。ちなみに、本条件のSNSt時の冠動・静脈血NA較差は、2分30秒で最大(前値 24.5 ± 62.9 から -685.3 ± 68.4 pg/ml: $n=5$)となり、以後ほぼ安定した値を維持し²⁰⁾、妥当な刺激と考えられた。また、本法では3分以内にMax dP/dtが最大となり、この値は既報のCA投与実験のそれよりやや上廻る値となるが、その後は安定した血行動態を維持し、実験操作の容易さと、臨床的に定型的労作性狭心症発作の持続がほぼ5分以内である点からSNStの持続時間を5分間とした。

4・2 冠循環、心機能、心筋代謝と心電図の変動

全実験経過を通じてHRは不変であったが、この理由の最大のものは、Levy and Blattberg¹⁶⁾も述べるごとく、本実験では洞結節への支配をほぼ欠く左星状神経節前枝の刺激によったためと考えられる。

一方、本実験のO群、すなわち冠動脈非狭窄群では

SNStにより、mSBPの軽度上昇、CBF、Max dP/dtの明らかな増加、並びにCVR、LVEDPの低下が認められた。以上の所見は麻酔開胸下に左側SNStを施行した諸家の成績²¹⁻²⁸⁾とよく符合している。つまり、冠動脈非狭窄下の心臓では、SNStにより心筋収縮力は増強し、MVO₂は増大し、それに見合うCBFの増加が生ずると考えられる。

次に、I群すなわちCBF減少率25%未満(平均 $14.6 \pm 3.3\%$)程度の冠動脈狭窄では、狭窄自体によりmSBP、mCBP、CVR、Max dP/dtがやや低下、LVEDPはやや高値となるが、いずれも有意な変化には至らなかった。かかる状態でのSNStではmSBP、mCBP、Max dP/dtがやや高値となり、CVR、LVEDPは低下し、CVRを除いてはむしろ狭窄前値に復し、あるいはこれを凌駕する所見を示した。つまり、この群のSNStは心機能を亢進せしむる。次に、CBF減少率25~49%(平均 $38.2 \pm 2.7\%$)のII群、中等度冠狭窄群では、狭窄によりmSBP、mCBPの有意な低下とMax dP/dtの低下、LVEDPの上昇をきたし、その程度はいずれもI群より強い。この群のSNStでは、心機能はさらに低下し、9例中5例に心不全を認め、O群、I群とは明らかに様相を異にした。冠動脈狭窄動物でSNStを実施した研究はHeusch and Deussen²⁸⁾の報告以外になく、この報告も左回旋枝の狭窄のみで反応性充血の程度によって冠狭窄度を推測するなど、やや精密さを欠き、本研究結果との正確な対比は難しい。ただ、反応性充血の程度からCBF減少率を推測すると、彼らのいうintermediate stenosis, severe stenosisはそれぞれ本報のI、II群に類似し、前者のSNStによる有意なCBF増加と好気性代謝の亢進、後者のCBF減少と乳酸産生を示す嫌気性代謝への移行は著者らの成績と軌を一にするといえそうである。

次に、冠動脈狭窄(CBF低下)度によって相違するSNStの効果について考察する。Buffington and Feigl²⁹⁾は、中等度冠狭窄犬の冠動脈内にNAを投与した際、phenoxybenzamine前投与で阻止しうる冠血管抵抗の増大を認め、Johanssen *et al.*³⁰⁾はadenosineによる最大拡張下の冠動脈がSNStやNA投与で収縮する所見を観察し、先述のHeusch and Deussen²⁸⁾は、冠狭窄犬のSNStでみられる極く初期の一過性CBF減少は α_1 受容体遮断剤で抑制されず、 α_2 のそれによって阻止されるところからこの機序にpostsynaptic α_2 receptorの関与を推測する。しかし、以上はいずれも冠動脈における α 受容体の存在を示唆こそすれ、心筋虚血発症機序への関わりを説明するものではない。著者

らの成績では、O~I群のSNStは心機能亢進と共にCBFの増大を生じ、II群ではこれらの所見が認められなくなるばかりか、心筋の嫌気性代謝亢進と心電図上の顕著な虚血性変化の出現を認めた。この所見を既報の冠動脈内CA投与実験と対比すると、本報のII群(中等度狭窄犬)は既報の高度冠狭窄犬(III群: CBF減少率50%以上)の変化とよく一致する。つまり、SNStもCAの冠動脈内投与と同時に、非~軽度冠狭窄犬では心機能、心筋代謝を亢進し、CBFを増加せしめた。この機序の一端には冠血管の受容体を介する直接的な効果と、心機能、心筋代謝促進を介するであろう間接的な効果が推測される。そして中~高度狭窄犬では機械的狭窄によるCBF上昇の適応能が失われ、この群では表面に現れ難い心機能、心筋代謝の促進効果が心筋虚血を増強し、嫌気性代謝を亢進せしむると同時に虚血の結果としての心機能抑制が出現すると考えられる。しかも交感神経作動時には、CAの非共役的酸化促進による不必要な酸素消費が高まり^{5,6,10)}、虚血はいっそう著しいものとなりうる。ただ、本報と既報の成績^{5,6,10)}の差は前者の中等度狭窄犬(II群)と、後者の高度狭窄犬(III群)で同程度に顕著な心筋虚血が生じたことで、この最大の理由はSNSt(内因性NA作動)が既報のCA投与(外因性NA作動)より著しい虚血促進効果を生じたと考えて大きな間違いはない。このように、本研究のII群SNStの変化は既報のIII群CA投与群に類似し、AdとNAではNA投与時のそれとよく一致する。ただ、II群SNStとIII群NA投与間の最大の相違は後者でCVRが低下したのに反し、前者ではこれがむしろ上昇したことである。この相違の原因機序は明らかではないが、体内性と体外性NAの作用機転の差と考えると然るべきで、SNStが投与NAより虚血促進効果が著しい理由の一端はここにもありえよう。

次に心筋代謝面の変化について検討する。まず ΔL に関し、周知のごとく心筋は好气的条件下でエネルギー源として乳酸を摂取(ΔL は上昇)し、一方、虚血下では嫌気性解糖を促進して乳酸産生、遊出(ΔL は低下)を生ずる。つまり、実測上の ΔL 値はこの両者の総合として評価される。本研究におけるO群のSNStでは ΔL が上昇し、心筋の乳酸摂取増大を示唆し、同時に観察された $\Delta L/La$ の上昇、L/Pcsの低下もこれを支持する。これに対し、I群SNStでは、いずれも推計学的に有意な変化ではないが、 ΔL 、 $\Delta L/La$ は低下し、L/Pcsは上昇した。この際動脈血の乳酸濃度や冠静脈洞血ピルビン酸濃度自体には著変をみず、これら一連の変化からは僅かな心筋内嫌気性代謝の亢進とその結果としての

乳酸産生、放出の増加をうかがわしめた。次にII群ではSNSStで ΔL , $\Delta L/La$ が顕著に低下し, SNSSt下の両者はマイナス値となり, L/Pcs は著増し, 心筋からの明らかな乳酸遊出, つまりは顕著な嫌気性代謝の亢進を招来した。

次に ΔK についてみると, 心筋は好氣的条件下で機能が高まるとKを取り込み³¹⁾, 虚血に陥るとK遊出を生ずるとされる³²⁾。本研究ではSNSStでO群の ΔK はやや増加, I群のそれは減少するがなおプラス値を維持し, II群では明らかな心筋からのK遊出を生じ, いずれも ΔL の動きと酷似した態度を示す。最近, Webb *et al.*³³⁾は経皮的冠動脈形成術中の冠静脈血K濃度を連続測定し, 20秒間の冠動脈閉塞後の再灌流で, 約4秒後に始まる一過性のK濃度上昇を認め, 心筋虚血発症初期からのK遊出を示唆する所見を述べる。このようなK遊出の機序には虚血による直接的な細胞損傷³⁴⁾, あるいはacyl-coAやacylcarnitine蓄積による細胞膜Na-K依存性ATPase活性の抑制³⁵⁾等が推測される。いずれにしても, 慎重に計測すれば, ΔK も心筋虚血の1指標として有用なものとなりえよう。

4.3 心筋組織内の高エネルギー磷酸化合物と解糖系中間代謝産物の変動

冠動脈の閉塞が長く続けば心筋虚血を生じ, 心筋細胞内の高エネルギー磷酸化合物の減少, 嫌気性代謝の亢進を結果することは既に明確といえるが, 経時的変化や冠不全, ことさらに狭心症発作状況下のこれらの変化は意外に明らかにされていない。Hearse³⁶⁾はラット灌流心で冠血流途絶5秒後, dP/dt より推測される収縮力はなお正常に保持されるが, ATPは25%, CPは50%減少していた事実を見出し, 心筋内ATPの欠乏が虚血早期にみられる収縮不全の原因機序となりえようと述べる。しかし, これとて冠血流途絶時の変化を示すもので, 臨床的にみる労作性狭心症発作発症時の病態を示すものとは考え難い。そこで著者らは本研究で, 労作性狭心症のモデルと考えられる実験条件下で心筋内高エネルギー磷酸化合物, 解糖系中間代謝産物がいかに変動するかを検索した。ただし本研究では, 技術的に多数例の検討を行えなかったため, 諸量の経時的変動をみるには至らなかった。

まずATP含量は, 麻酔開胸下で冠狭窄並びにSNSStを施行しなかった正常対照心筋と考えられるO群SNSSt(-)で, 内層が $24.6 \pm 0.5 \mu\text{moles/g dw}$, 外層は $24.9 \pm 1.0 \mu\text{moles/g dw}$ を示し, この値は同じく麻酔開胸犬を用いたIchihara and Abiko³⁷⁾, Allison *et al.*³⁸⁾の報告ともよく一致した。一方, O群SNSSt(+))のそれは

内・外層共に上述対照群と差はなく, 交感神経機能亢進により心の機能や代謝が亢進しても, それに適合するCBFを維持しうる条件下では好氣的代謝が促進され正常範囲のATP含量を保つものと考えられた。他方, II群でも, 狭窄のみでは内外層のATP含量はO群のそれと差がなく, かつ内・外層間の差もみなかった。しかし, この群にSNSStを施行すると内・外層共に著明なATP含量の低下をきたし, 特に内層では $14.5 \pm 1.1 \mu\text{moles/g dw}$ と明らかな低値となった。しかもこの際, 心機能面ではSNSSt下にもかかわらずMax dP/dt は増加せず, LVEDPは著しく上昇し, 心不全が明らかとなった。次に, I群ではSNSSt(-)の心筋を検索しえなかったが, O群SNSSt(-)とII群SNSSt(-)の間にATP含量の差がなく, 本実験条件下ではI群もO群と差なしと考えるのが妥当であろう。そしてI群SNSSt(+))の心筋内・外層ATP含量はO群SNSSt(+))のそれぞれに較べ有意の低下を示し, しかも一方ではO群SNSSt(+))に匹敵する心機能の亢進をもたらした。このATP含量の低下にもかかわらず心機能が亢進したことの理由として, 著者らは既に心筋ATP含量とLVEDPの相関を検討し, 前者が $17 \mu\text{moles/g dw}$ 以下となっはじめて後者の著しい上昇をきたす成績³⁹⁾を得ており, 本群SNSSt(+))の心筋ATP含量は内層が 20.0 ± 1.5 , 外層は $18.5 \pm 1.5 \mu\text{moles/g dw}$ で, II群と異なり, I群SNSSt(+))では心機能亢進を維持しうる量のATPを保ちえたものと考えられる。また, II群SNSSt(+))の心筋外層ATP含量が比較的良好に保たれた($20.4 \pm 1.4 \mu\text{moles/g dw}$)ことの理由としては, 心筋外層は内層に比し相対的に血流がよく維持され, かつ全心の機能低下の結果として過度のATP消費を避けえたものと考えたい。

次に, CPはATPと異なり貯蔵エネルギーとしての役割が主で, 虚血に際してはATPに先行して減少する^{36,40)}。一方, ATPは主たる部分がエネルギー源として保持されるが, 一部は細胞膜機能や構造の維持にも用いられる⁴¹⁾。従ってCPの変化はATPのそれと多少相違し, 著者らの成績でもII群の心筋内CPは狭窄のみで既に内・外層共に低下し, 特に内層はO群SNSSt(-)に比較し有意に低い。この際のATP含量はなお正常値を維持しており, CPがATPの高エネルギー磷酸補給源として即座に応答しうることをよく示す所見といえよう。また, SNSSt施行時のCP含量はO群SNSSt(+))は同群SNSSt(-)と差がなく, I群SNSSt(+))はO群, II群SNSSt(+))の中間の値をとる低下傾向を示し, II群のCP含量は内・外層共に狭窄のみで減少し, SNSStでより著明に低下し, この低下はことさらに内層で顕著であった。

いずれも CP の易変動性, 先に述べた ATP 含量変化の説明をさらに支持する成績と考えたい。

他方, 心筋乳酸含量は O 群 SNSt(-)の内層が $10.2 \pm 1.2 \mu\text{moles/g dw}$, 外層は $9.2 \pm 1.0 \mu\text{moles/g dw}$ を示し, この値は既報の諸家の成績とよく一致する。そして, II 群 SNSt(-)にみるごとく, 心筋の乳酸含量は中等度の冠動脈狭窄で, 内層に著しい, 内・外層いずれもの上昇を結果した。次に, O 群 SNSt(+)は内・外層とも II 群 SNSt(-)に近い軽度の乳酸蓄積を示し, II 群 SNSt(+)ではことに内層に著しい, 内・外層ともに顕著な乳酸蓄積を認めた。なお, I 群では SNSt 時に心機能亢進と同時に ΔL が軽度低下をみることを先に述べたが, ATP, CP 含量の軽度の低下と併せ, この群でも SNSt 時には, 心機能亢進を補う嫌気性代謝の亢進が生じることを示唆するものというよう。そして II 群の SNSt 時には, 著しい嫌気性代謝の亢進と ATP, CP の著減, 心機能の低下が同時に出現する。

次に glycogen は中等度の冠動脈狭窄 [II 群 SNSt(-)] のみで低下し, この成績は上述乳酸上昇の所見とともに軌を一にする。そして, SNSt では O 群で不変, I 群で内・外層共に低下, II 群は I 群よりやや著しく低下するものの, I, II 群間に ATP, CP, 乳酸の変化程には著しい差をみなかった。Glycogen の低下には第 1 に解糖系代謝亢進の持続, 第 2 に円滑な代謝の回転が要され, 狭窄による低下は主に前者に, また II 群の低下の程度が少ないことの理由の一端は後者の機序に基くと考えられる。

次に心電図 ST と心筋代謝の関係についてみると, I 群 SNSt(+)ではことに内層に明らかな ATP, CP の減少と乳酸の蓄積をみるが, 予測されるごとく心電図上の ST 変化は認められなかった。一方, II 群 SNSt(+)には, 心筋内・外層の ATP, CP の著減と乳酸の顕著な蓄積と同時に, 著しい心電図 ST の低下あるいは心筋梗塞様の上昇が出現した。Karlsson *et al.*⁴²⁾ も犬の左冠動脈前下行枝を結紮した際の心外膜表面心電図 ST と, 心筋生検検体の高エネルギー磷酸化合物および乳酸含量の関係を検討し, 心筋の ATP, CP, 乳酸含量の変化と心電図 ST 変化は必ずしも量的に相関せず, 心筋内・外層に及ぶ著しい ATP, CP の減少と乳酸の蓄積が生じてはじめて ST が上昇したと報告する。著者らの成績も彼らの見解に一致し, この理由の詳細は明らかではないが, 心電図の ST 変化が心筋損傷を反映するものであるとすれば, 細胞内の生化学的变化とのずれも一応は納得しうるものとなろう。

最後に解糖系中間代謝産物の成績について考察する。

一般に解糖系の律速酵素は, PFK, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAP-DH) および pyruvate kinase の 3 者とされる⁴³⁾。これ以外にも条件によっては, glucose transport, hexokinase, glycogen synthetase, glycogen phosphorylase も律速段階となりうる。Williamson⁴⁴⁾, Wollenberger and Krause⁴⁵⁾ は anoxia や ischemia の時間経過を観察し, 初期の 20 秒程度は G6P, F6P が蓄積するが, この蓄積はその後軽減すると述べる。しかし, 解糖系中間代謝産物を著者らのごとき hypoxemia の条件下に検討した成績はこれまでにない。Hypoxia や ischemia の実験的虚血心からは一般的には, PFK が pH に敏感な酵素のため, 虚血に伴う局所 pH の低下が PFK 抑制の要因となり⁴⁶⁾, その結果は G6P, F6P の蓄積となる⁴⁷⁾と述べられる。これに対し Rovetto *et al.*⁴⁸⁾ はラット灌流心の whole heart ischemia では GAP-DH が律速酵素となり, 著しい GAP の蓄積をみるが PFK の活性はむしろ亢進していたと報告する。著者らの成績では, まず内層は O 群の SNSt(+)と SNSt(-)に差はなく, I 群 SNSt(+), II 群 SNSt(-), II 群 SNSt(+)はいずれも心筋 glycogen 含量が低下し, G6P, F6P が蓄積した。しかし II 群 SNSt(-)の僅かな上昇を除けば, いずれの群においても GAP の明らかな蓄積は認められなかった。この結果からは, 嫌気性解糖系全体としての代謝促進の中で僅かな PFK 段階の律速ないしは制御が示唆される。ただし II 群 SNSt(-)の軽微な GAP 上昇をいかに議論すべきかは今後に残す。

以上のごとき嫌気性代謝の促進が内層側で著しいことの理由は, 心筋内層が外層に比し副側血行路の発達もよく, 解糖系酵素の含量も豊富で虚血性変化に対応し易いとはいえ, 虚血発症時には本報の LVEDP にみるごとく心室内圧の上昇, 外層より高い組織圧上昇による心内膜側血管床の圧迫, 外層より著しい酸素消費等が上述の防衛機転をしのぐためと考えた。

以上, 臨床上の労作性狭心症に極く近似した動物実験法を確立し, 虚血発症時の体・冠循環動態, 心機能, 心筋代謝を検討し一応の成果を得た。しかし, この研究はなお狭窄度, 交感神経作動程度との相関, 各種体内因子, 薬剤との関連などに問題を残し, 今後はさらにこれらの点の追究を継続して行きたい。

5 結 論

虚血性心疾患とりわけ労作性狭心症の発作発症に与る交感神経系の役割と, その機序を明らかにすべく, Griggs 型二重管 cannula を用い, 麻酔開胸犬で冠動

脈非狭窄群 (O 群: $n=8$), 冠血流量 (CBF) 減少率 25% 未満 (平均 $14.6 \pm 3.3\%$) の軽度狭窄群 (I 群: $n=5$), 25~49% 減少 (平均 $38.2 \pm 2.7\%$) の中等度狭窄群 (II 群: $n=9$) を作製し, 左星状神経節電気刺激 (SNSt) 時の体・冠循環動態, 心機能, 心筋代謝, 心電図の変動を検討し, 以下の成績を得た。

1) 全経過を通じて心拍数 (HR) は明らかな変化を示さなかった。

2) O 群, I 群では SNSt により平均体血圧 (mSBP), 平均冠動脈圧 (mCBP) はやや上昇, 冠血管抵抗 (CVR) と左室拡張終期圧 (LVEDP) は低下し, CBF, Max dP/dt は著増し, 心機能の亢進とそれに見合う冠血流量の増加が認められた, II 群では SNSt により mSBP, mCBP, CBF は低下, CVR は軽度増加, Max dP/dt はほぼ不変で LVEDP の明らかな上昇をきたし, 心機能低下ないしは不全状態の発現をみた。

3) 心電図 ST は, O 群と I 群では SNSt による変化はみられず, II 群では深い ST 下降ないしは心筋梗塞様の顕著な ST 上昇を生じ, 明らかな心筋虚血発症をみた。

4) 冠動・静脈血較差よりみた心筋代謝については, O 群は SNSt で心筋酸素消費量 (MVO_2), 冠動・静脈血乳酸較差 (ΔL), 心筋乳酸摂取率 ($\Delta L/La$), 冠動・静脈血カリウム較差 (ΔK) の上昇と冠静脈洞血乳酸・ビルビン酸比 (L/Pcs) の低下を示した。一方, I 群では MVO_2 は増加するものの, ΔL , $\Delta L/La$ 並びに ΔK は軽度低下, L/Pcs は増加となり, 僅かではあるが好気性代謝の抑制が認められた。他方, II 群では SNSt により, MVO_2 は低下, ΔL , $\Delta L/La$, ΔK は著しく低下してマイナス値を呈し, L/Pcs は著増を示し, 顕著な嫌気性代謝の亢進が示唆された。

5) SNSt 終了時の心筋内高エネルギー磷酸化合物, 乳酸, glycogen 含有量および解糖系中間代謝産物の動態の検討では, O 群では SNSt 施行時も, 心内・外膜側共に, ATP, CP, glycogen 並びに乳酸含量はよく維持され, SNSt 非施行の O 群 (正常対照群) との間に差をみなかった。I 群では, ATP, CP および glycogen の減少と乳酸の蓄積が認められ, これらの変化はことに心内膜側で明らかであった。また, 解糖系の動態からは PFK 段階における抑制が示唆された。II 群では, ATP, CP, glycogen いずれも著しい低値, 乳酸は顕著な蓄積を示し, その程度はことさらに内層で強い傾向が認められた。また, 嫌気性解糖の著しい促進が生じ, 且つ顕著な G6P, F6P と乳酸の蓄積が確認された。

以上より, 心臓交感神経刺激は, 冠動脈非狭窄心で

は心機能亢進とそれに見合う冠血流量の増大を生じ, 血行動態, 心筋代謝にも好影響を及ぼす。これに対し, 軽度冠動脈狭窄心では, 心機能は促進されるものの心筋代謝面で好気性代謝の減弱がみられ, いずれも軽~中等度に心筋 ATP, CP, glycogen は低下, 乳酸は増加し, 解糖系の動態からはことに内層で嫌気性代謝への転換をうかがわせた。一方, 中等度狭窄心では著明な心筋虚血と同時に, 心機能が低下して心不全徴候を呈し, 心筋代謝面でも著しい嫌気性代謝の促進と ATP, CP の低下が認められた。

なお本研究の成果を, 既報の冠動脈狭窄犬における冠動脈内 catecholamine 投与実験のそれと対比し, 体内性, 体外性 catecholamine 作動の異同と, 労作性狭心症モデルとしての本実験法の可否を考察し併せここに報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 終始ご懇篤なるご指導, ご校閲をいただいた飯村攻教授に深謝致します。同時にご助力いただいた当教室の大野克幸医学博士, 佐藤良二, 野原邦彦, 工藤靖夫各医学士に感謝する。

文 献

1. Miyahara, M.: A role of sympathoadrenal system in pathogenesis of ischemic heart disease. *Acta Cardiol.* **13**, 174-187 (1969).
2. 小柳 崇: 狭心症発作とカテコラミンに関する研究. *札幌医誌* **38**, 122-136 (1970).
3. Iimura, O. and Miyahara, M.: Ischemic heart disease and catecholamines. *Jpn. Circ. J.* **35**, 973-978 (1971).
4. 浜上裕一, 飯村 攻: 狭心症発作とカテコロールアミンに関する研究 (続報). *札幌医誌* **43**, 301-311 (1974).
5. 若林 央, 飯村 攻: 実験的冠動脈狭窄犬の血行動態, 心筋代謝に及ぼすアドレナリンの影響. *脈管学* **14**, 531-538 (1974).
6. 東海林哲郎, 飯村 攻, 若林 央: 実験的冠不全犬の冠循環, 心筋代謝, 心機能に及ぼすノルアドレナリンの影響. *脈管学* **18**, 375-386 (1978).
7. Griggs, D. M. Jr., Nakamura, Y., Leunissen, R. L. A., Nagano, S. and Lipana, J. G.: Auto-perfused cannula to facilitate measurement of coronary flow. *Med. Res. Engin.* **7**, 30-33 (1968).
8. Bergmeyer, H. U.: *Methods of Enzymatic Analysis*. Academic Press, New York. (1974).
9. Ghosh, A. and Chance, B.: *Ossilations of glyco-*

- lytic intermediates in yeast cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **16**, 174-181 (1964).
10. 吉田茂夫, 東海林哲郎, 大野克幸: 実験的冠不全心に関する研究—各種段階の冠狭窄犬における冠循環, 心機能, 心筋代謝に対する冠動脈内 catecholamine 投与の影響— *札幌医誌* **50**, 463-478 (1981).
11. Bevan, J. A.: Some functional consequences of variation in adrenergic synaptic cleft width and in nerve density and distribution. *Fed. Proc.* **36**, 2439-2443 (1977).
12. Silverberg, A. B., Shah, S. D., Haymond, M. W., Cryer, P. E.: Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man. *Am. J. Physiol.* **234**, E 252-E 256 (1978).
13. Mizeres, N. J.: Isolation of the cardioinhibitory branches of the right vagus nerve in the dogs. *Anat. Rec.* **123**, 437-445 (1955).
14. Mizeres, N. J.: The origin and course of the cardioaccelerator fibers in the dog, *Anat. Rec.* **132**, 261-279 (1958).
15. Norris, J. E. and Randall, W. C.: Responses of the canine myocardium to stimulation of thoracic cardiac nerves. *Am. J. Physiol.* **232**, H485-H494, (1977).
16. Levy, M. N. and Blattberg, B.: Correlation of the mechanical responses of the heart with the norepinephrine overflow during cardiac sympathetic neural stimulation in the dog. *Cardiovasc. Res.* **11**, 481-488 (1977).
17. 東海林哲郎, 佐藤良二, 工藤靖夫, 石山直志, 松木高雪, 飯村 攻: 右室, 左室前並びに側壁の冠動・静脈血 norepinephrine 較差よりみた左・右星状神経節の心臓交感神経支配. *呼と循* **31**, 1163-1166 (1983).
18. Yamaguchi, N., Champlain, J. and Nadeau, R.: Correlation between the response of the release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. *Circ. Res.* **36**, 662-668 (1975).
19. Levy, M. N. and Blattberg, B.: Progressive reduction in norepinephrine overflow during cardiac sympathetic nerve stimulation in the anesthetized dog. *Cardiovasc. Res.* **10**, 549-555 (1976).
20. 佐藤良二, 東海林哲郎, 吉田茂夫, 今井政治, 近藤明文, 佐藤 敏, 野原邦彦, 飯村 攻: 左頸部交感神経刺激および右房ペースティング時の冠動・静脈血 catecholamine, 心機能, 心筋代謝の変動について. *医学のあゆみ* **118**, 149-151 (1981).
21. Berne, R. M., DeGeest, H., Levy, M. N.: Influence of cardiac nerves on coronary resistance. *Am. J. Physiol.* **208**, 763-769 (1965).
22. Feigl, E. O.: Sympathetic control of coronary circulation. *Circ. Res.* **20**, 262-271 (1967).
23. Ross, G. and Mudler, D. G.: Effects of right and left cardiosympathetic nerve stimulation on blood flow in major coronary arteries of the anesthetized dog. *Cardiovasc. Res.* **3**, 22-29 (1969).
24. McRaven, D. R., Mark, A. L., Aboud, F. M. and Mayer, H. E.: Responses of coronary vessels to adrenergic stimuli. *J. Clin. Invest.* **50**, 773-778 (1971).
25. Gersh, B. J., Prys-Roberts, C. and Baker, A. B.: The effect of halothane on the interactions between myocardial contractility, aortic impedance and left ventricular performance. III. Influence of stimulation of sympathetic nerves, beta-adrenergic receptors and myocardial fibers. *Brit. J. Anesth.* **44**, 996-1005 (1972).
26. Nayler, W. G. and Garson, V.: Effect of stellate ganglion stimulation on myocardial blood flow, oxygen consumption and cardiac efficiency during beta-adrenoreceptor blockade. *Cardiovasc. Res.* **7**, 22-29 (1973).
27. Mohrman, D. E. and Feigl, E. O.: Competition between sympathetic vasoconstriction and metabolic vasodilation in the canine coronary circulation. *Circ. Res.* **42**, 79-86 (1978).
28. Heusch, G. and Deussen, A.: The effect of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in the dog. *Circ. Res.* **53**, 8-15 (1983).
29. Buffington, C. W. and Feigl, E. O.: Adrenergic vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in the dog. *Circ. Res.* **48**, 416-423 (1981).
30. Johanssen, U. J., Mark, A. L. and Marcus, M. L.: Responsiveness to cardiac sympathetic nerve stimulation during maximal dilation produced by adenosine. *Circ. Res.* **50**, 510-517 (1982).
31. Gerlings, E. D., Miller, D. T. and Gilmore, J. P.: Oxygen availability: a determinant of myocardial potassium balance. *Am. J. Physiol.* **216**, 559-562 (1969).
32. Case, R. B., Nasser, M. G., Crampton, R. S.: Biochemical aspects of early myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* **24**, 766-775 (1969).
33. Webb, S., Rickards, A. F., Poole-Wilson, P. A.: Coronary sinus potassium concentration recorded during coronary angioplasty. *Br. Heart J.* **50**, 146-148 (1983).
34. Rau, E. E. and Langer, G. A.: Dissociation of energetic state and potassium loss from anoxic myocardium. *Am. J. Physiol.* **235**, H537-H543 (1978).

35. Wood, J. M., Bush, B., Pitts, B. J. R. and Schwartz, A.: Inhibition of bovine heart Na, K-ATPase by palmitylcarnitine and palmityl-CoA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **74**, 677-684 (1977).
 36. Hearse, D. J.: Oxygen deprivation and early myocardial contractile failure: A reassessment of the possible role of adenosine triphosphate. *Am. J. Cardiol.* **44**, 1115-1121 (1979).
 37. Ichihara, K. and Abiko, Y.: Difference between endocardial and epicardial utilization of glycogen in the ischemic heart. *Am. J. Physiol.* **229**, 1585-1589 (1975).
 38. Allison, T. B., Ramey, C. and Holsinger, J. W.: Effects on labile metabolites of temporal delay in freezing biopsy samples of dog myocardium in liquid nitrogen. *Cardiovasc. Res.* **12**, 162-166 (1978).
 39. 工藤靖夫, 東海林哲郎, 佐藤良二, 野原邦彦, 石山直志, 本江正臣, 松木高雪, 飯村 攻: 実験的冠不全心に関する研究 (XXI 報) —虚血心における心機能低下と心筋高エネルギー磷酸並びに乳酸代謝の関連— (abstract). *脈管学* **22**, 485 (1982).
 40. Swain, D. L., Saniba, R. L., McHale, P. A., Greenfield, J. C. Jr. and Holmes, E. W.: Prolonged myocardial nucleotide depletion after brief ischemia in the open-chest dog. *Am. J. Physiol.* **242**, H818-H826 (1982).
 41. Gudbjarnason, S., Mathes, P. and Ravens, K. G.: Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle. *J. Moll. Cell. Cardiol.* **1**, 325-339 (1970).
 42. Karlsson, J., Templeton, G. H., Willerson, J. T.: Relationships between epicardial ST segment changes and myocardial metabolism during acute coronary insufficiency. *Circ. Res.* **32**, 725-730 (1973).
 43. Neely, J. R. and Morgan, H. E.: Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and energy balance of heart muscle. *Ann. Rev. Physiol.* **36**, 413-459 (1974).
 44. Williamson, J. R.: Glycolytic control mechanisms. II. Kinetics of intermediate changes during the aerobic-anoxic transition in perfused rat heart. *J. Biol. Chem.* **211**, 5026-5036 (1966).
 45. Wollenberger, A. and Krause, E. G.: Metabolic control characteristics of acutely ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.* **22**, 349-359 (1968).
 46. Trivedi, B. and Danforth, W. H.: Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. *J. Biol. Chem.* **241**, 4110-4114 (1966).
 47. Opie, L. H.: Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. Relative rates of aerobic and anerbic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Circ. Res.* **38**(Suppl. 1), 52-68 (1976).
 48. Rovetto, M. J., Lamberton, W. F. and Neely, J. R.: Mechanism of glycolytic inhibition in ischemic rat heart. *Circ. Res.* **37**, 742-751 (1975).
-
- 別刷請求先:
(〒 060) 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目
札幌医科大学内科学第 2 講座 石山直志